

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Jan Kretschmer

PŘÍPRAVA FLUOROFILNÍCH STAVEBNÍCH BLOKŮ
PRO KONSTITUČNĚ DYNAMICKÉ SYSTÉMY

Preparation of fluorophilic building blocks for constitutional
dynamic systems

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Dušan Drahoňovský, Ph.D.

Praha 2013

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědom toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 4. září 2013

Jan Kretschmer

Poděkování

Tímto bych hlavně rád poděkoval svému školiteli Ing. Dušanovi Drahoňovskému Ph.D., za veškerý čas, který mi věnoval a za ochotu, se kterou mi ať už v laboratoři či při konzultacích pomáhal. Dále bych rád poděkoval své rodině, za to, že mi poskytla zázemí a klid, bez kterého by nebylo možné tuto práci realizovat. Velký dík také patří RNDr. Simoně Hybelbauerové Ph.D., za měření NMR spekter.

Abstrakt

Byly připraveny perfluoralkylované a trifluormethylované aromatické benzylové aminy a benzylové aldehydy. Tyto látky byly následně použity k syntéze Schiffových bází. Hlavním důvodem přípravy těchto látek bylo jejich budoucí využití pro zkoumání vlivu fluorofility na tvorbu iminové vazby a tím zjistit, jaký má fluorofilita vliv na tvorbu stavebních bloků v dynamických kombinatoriálních knihovnách.

Abstract

Perfluoralkylated and trifluormethylated aromatic benzylamines and benzaldehydes were prepared. The compounds were used for Schiff bases synthesis. Future observations with these compounds are planned. The Observations are going to be focused on imine-bond formation and phenomenon of fluorophilicity. Specifically, if fluorophilicity can affect selection of reacting partner in imine-bond formation. This observation could be useful for understanding how fluorophilicity can affect formation of dynamic combinatorial libraries.

Klíčová slova: fluorofilita, konstituční dynamická chemie, dynamická kovalentní chemie, dynamická kombinatoriální chemie, perfluoralkylované stavební bloky

Key words: fluorophilicity, constitutional dynamic chemistry, dynamic covalent chemistry, dynamic combinatorial chemistry, perfluoroalkylated building blocks

Obsah

| | | |
|-------|---|--------|
| 1 | Úvod | - 7 - |
| 1.1 | Dynamická kombinatoriální chemie | - 7 - |
| 1.2 | Tvorbou iminové vazby a iminy..... | - 9 - |
| 1.3 | Fluorofilita..... | - 11 - |
| 2 | Cíle práce | - 14 - |
| 3 | Výsledky a diskuze..... | - 16 - |
| 3.1 | Esterifikace 3,5-dibrombenzoové kyseliny | - 16 - |
| 3.2 | Perfluoralkylace aromatických sloučenin | - 17 - |
| 3.2.1 | Reakce Ullmannova typu | - 17 - |
| 3.2.2 | Mědí zprostředkovaná perfluoralkylace | - 18 - |
| 3.2.3 | Využití Heckovy reakce při perfluoralkylaci arom. sloučenin | - 19 - |
| 3.2.4 | Metoda využitá k syntéze látky 5..... | - 20 - |
| 3.3 | Redukce látek 1 a 5 | - 20 - |
| 3.4 | Možnosti přípravy perfluorovaných benzylových primárních aminů | - 22 - |
| 3.4.1 | Příprava aminu Gabrielovou syntézou | - 22 - |
| 3.4.2 | Příprava látky 9 | - 23 - |
| 3.5 | Možnosti přípravy perfluoralkylovaných benzaldehydů..... | - 24 - |
| 3.5.1 | Syntéza redukcí alkoholu za použití PCC..... | - 24 - |
| 3.5.2 | Příprava oxidací alkoholu MnO ₂ , metoda přípravy látky 3 a 10 | - 24 - |
| 3.6 | Příprava iminů | - 26 - |
| 4 | Experimentální část | - 28 - |
| 4.1 | Obecné experimentální podmínky | - 28 - |
| 4.2 | Syntéza | - 29 - |
| 5 | Závěr..... | - 37 - |

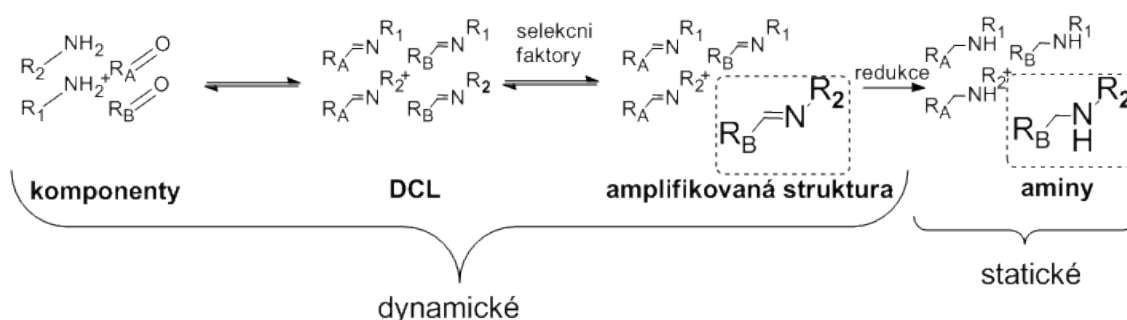
Seznam zkratek

| | |
|-------------------|--|
| HEX | hexan |
| Et ₂ O | diethylether |
| DCM | dichlormethan |
| THF | tetrahydrofuran |
| DMSO | dimethylsulfoxid |
| DMF | dimethylformamid |
| MeOH | methanol |
| NMR | nukleární magnetická rezonance |
| RVO | rotační vakuová odparka |
| b.t. | bod tání |
| DCL | dynamické kombinatoriální knihovny |
| DCC | dynamická kombinatoriální chemie |
| CDC | Constitutional Dynamic Chemistry - konstituční dynamická chemie |
| Bipy | 2,2'-bipyridin |
| TLC | thin layer chromatography - tenkovrstvá chromatografie |
| MS | Mass Spectrometry - hmotnostní spektrometrie |
| PFMCH | perfluormethylcyklohexan |
| FC-72 | perfluorhexan |
| R _F | perfluoralkylový substituent |
| Ph | fenylová skupina |
| i. v. | intra venam – do žíly |
| HMPA | hexamethylfosforamid |
| NMP | 1-methyl-2-pyrrolidon |

1 Úvod

1.1 Dynamická kombinatoriální chemie

Kovalentní organické struktury bývají tradičně syntetizovány za použití kineticky kontrolovaných ireverzibilních reakcí, zatímco tvorba nekovalentních supramolekulárních uspořádání využívá hlavně termodynamicky kontrolované reverzibilní interakce¹. Ireverzibilní reakce postrádají schopnost „čist a opravovat nesprávně vytvořené vazby“. Supramolekulární uspořádání, která mají tendenci postrádat robustní charakter specifický pro kovalentní vazby, mohou být použity pro tvorbu dynamických kombinatoriálních knihoven (DCL). Dynamická kombinatoriální chemie (DCC) využívá tohoto přístupu k získávání velkého množství rozdílných chemických struktur. Základem DCC je reverzibilní spojení molekul, při kterém se spontánně a kontinuálně generují dynamické kombinatoriální knihovny (DCL) ze souboru základních komponent. Reverzibilní interakce mezi komponenty mohou probíhat na dvou úrovních. Na úrovni molekulární, tedy vznik reverzibilních kovalentních vazeb mezi reagenty a na supramolekulární úrovni, kdy jde hlavně o vodíkové můstky, koordinační vazby a Van der Waalsovy vazby atd. mezi komponenty². Tyto knihovny struktur můžeme považovat za knihovny virtuální, jelikož v každém okamžiku je přítomna pouze reálná část složek z celkového možného množství přístupných virtuálních složek. Tento vznik DCL je řízen selekčními faktory, kdy pokud máme k dispozici nějaký set komponent a ten vystavíme určitým selekčním faktorům, vznikne ze základního souboru složek právě taková komponenta či komponenty, které budou nejvíce vyhovovat těmto selekčním faktorům viz (**Obr. 1**).

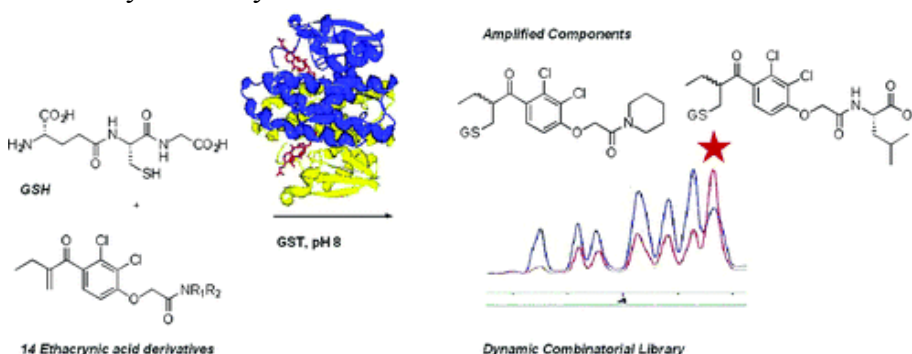


Obr. 1 Tvorba DCL ze základních komponent a následná amplifikace struktury vlivem selekčního faktoru, komponenty mohou být dále převedeny do statického stavu.

Tyto selekční faktory mohou být fyzikální či chemické povahy, například: substituenty, rozpouštědla, teplota či tlak. Vznik komponent z DCL je řízen termodynamicky.

DCC může najít také velké uplatnění ve farmaceutickém průmyslu, kde může být použit enzym, jako předloha – selekční faktor pro syntézu potenciálního inhibitoru viz (Obr. 2)³. Přes svou atraktivitu má DCC významné experimentální obtíže, které zpomalují její rozvoj. Zejména je to volba reverzibilní reakce vhodné pro DCC, která musí splňovat následující podmínky. Reakce musí být schopná produkovat široké spektrum reagujících komponent, z důvodu maximalizace rozmanitosti vznikající knihovny. Musí fungovat reverzibilně a efektivně v různých prostředích. Například při hledání potenciálních léčiv, kdy je běžně představitelem selekčního faktoru - templátu protein nebo jiná biomolekula, je požadováno použití fyziologicky blízkého prostředí, tedy vodných podmínek.

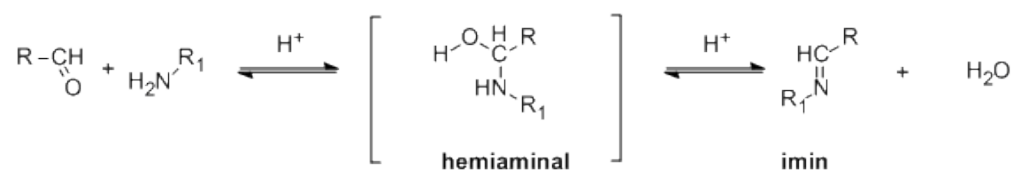
Dále, jakmile systém dosáhne rovnováhy, musí být možné zastavit reakci a přeměnit dynamickou knihovnu ve statickou, pro další analýzu⁴. Použitelnými reverzibilními reakcemi pro tvorbu DCL jsou příkladem: disulfidová výměna⁵, tvorba oximu⁶, tvorba hydrazonů⁷, tvorba acetalů, Michaelova reakce⁸ a tvorba iminu^{9,10,11}, nicméně praktické využití bylo zatím nalezeno hlavně pro tvorbu iminů a disulfidovou výměnu. Výsledný soubor komponent vzniklý z DCL, lze analyzovat například za použití HPLC, NMR nebo hmotnostní spektroskopie¹². DCC byla úspěšně využita při vývoji syntetických receptorů a ukázala se být praktickou metodou, která nejenom dovoluje identifikaci nové hostitelské molekuly, ale také nabízí snadnou syntetickou cestu k takovým molekulám, které je jinak těžké běžně syntetizovat. Příkladem jsou makrocyclické receptory vytvořené výměnou hydrazonů¹³.



Obr. 2 Vznik amplifikovaných struktur, inhibitorů, po použití enzymu Glutathion S - Transferázy, jako selekčního faktoru pro DCL.

1.2 Tvorba iminové vazby a iminy

Iminy byly poprvé objeveny *Hugo Schiffem* v roce 1864, proto sem jim také říká Schiffovy báze. V mém případě jsem iminy připravoval reakcí perfluoroktylovaných a trifluormethylovaných aromatických aldehydů a benzylových aminů. Reakce vzniku iminů z karbonylových sloučenin a primárních aminů je kysele katalyzovaný reverzibilní proces¹⁴. V první fázi dochází k adici aminu na karbonylovou sloučeninu za vzniku hemiaminalu. Tento hemiaminal může být za některých podmínek stabilní¹⁵, ale většinou se stabilizuje odštěpením vody na konečný imin viz (**Obr. 3**). Reakce je reverzibilní za mírných podmínek a tak lze například iminy snadno hydrolyzovat. Chceme-li naopak C=N vazbu stabilizovat: „nechat zmrazit“, můžeme reverzibilně vznikající iminy redukovat, například redukcí NaBH₄¹⁶ nebo katalytickou hydrogenací na aminy a tím systém převést z dynamického do statického stavu. Tvorba iminové vazby je jedna z vhodných reakcí pro tvorbu dynamických kombinatoriálních knihoven pro využití v DCC. V roce 1997 *J. M. Lehn* využil tvorbu iminové vazby, jako reverzibilního procesu, dovolujícího použití mírných podmínek při tvorbě DCL⁹. Využití tvorby iminu je také výhodné v tom, že po redukcí iminu na sekundární amin, lze dobře analyzovat jednotlivé komponenty vzniklé DCL. Některé iminy jsou schopné tvořit kapalně - krystalické fáze¹⁴. Je známo, že tyto iminy jsou hlavně substituované N-benzylidenaniliny, které se k sobě navzájem orientují paralelně a vytvářejí domény¹⁴. Elektronová (UV, VIS) spektra iminů velmi závisí na tom, jak je imin substituovaný, není možné tedy udat charakteristické rozmezí absorpce. Pro vazbu C=N v iminech našel *Kahovec* frekvenci Ramanovy spektroskopie v rozmezí 1666-1673 cm⁻¹. Energie vazby C=N v iminech byla určena *Paulingem* na 393,6 kJ¹⁴. Chemický posun charakteristický pro iminy, hlavně substituované N-benzylidenaniliny, při ¹³C NMR spektroskopii se pohybuje v rozmezí kolem 155-161 ppm¹⁷. Primární alifatické aldehydy s aminy poskytují převážně polymerní materiály. Polymerizace probíhá z důvodu, že vznikající imin podléhá aldolové kondenzaci, nicméně pokud amin obsahuje terciální alkylovou skupinu, tak může s primárními aldehydy reagovat za vzniku iminů. Aldolová kondenzace je totiž v tomto případě ze sterických důvodů obtížná. Aromatické ketony reagují pomaleji než alifatické ketony s aminy. Iminy mohou však vznikat také jinými reakcemi, například reakcí organokovových sloučenin s nitrily¹⁴, dehydrogenací aminů¹⁸, reakcí amidů alkalických kovů s aldehydy či ketony¹⁹ atd.



Obr. 3 Tvorba iminové vazby.

1.3 Fluorofilita

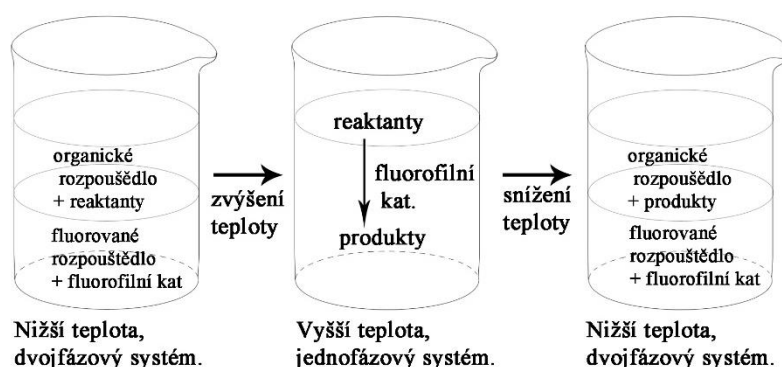
Jedním z mých hlavních cílů byla příprava perfluoralkylovaných aromatických sloučenin, aldehydů a aminů pro následnou syntézu iminů. Tyto perfluoralkylové řetězce mají své specifické vlastnosti, kdy kromě vysoké stability těchto řetězců můžeme také pozorovat afinitu perfluorovaných sloučenin k fluorovaným médiím, tento jev se nazývá fluorofilita²⁰. Fluorofilita může být definována, jako tendence molekuly rozpouštět se ve fluorovaných médiích. Tato tendence může být vyjádřena přirozeným logaritmem rozdělovacího koeficientu P molekuly mezi fluorovanou a organickou fází²¹. *Rocaboy a kol.* navrhli ve své studii²² standartní systém viz (**obr. 4**).

$$\ln P = \left[\frac{c(\text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11})}{c(\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5)} \right]_{T=298\text{ K}}$$

Obr. 4 Přirozený logaritmus rozdělovacího koeficientu P molekuly mezi fluorovanou (perfluormethylcyklohexan) a organickou (toluen) fází.

Následně *Kiss a kolektiv*²³ vytvořili model fluorofility pro 59 fluorovaných organických molekul za použití kombinace osmi selekčních znaků vybraných z celkového množství téměř sta selekčních znaků. Tento počáteční výběr obsahoval vlastnosti, jako jsou: elektrostatický potenciál, HOMO a LUMO energie a WHIM deskriptory. Jako důležité deskriptory byly také shledány plocha povrchu molekuly a rozdělení fluoru v molekule. Molekuly, které obsahovaly atomy fluoru na vnějšku, více interagovaly s fluorovou fází²⁴. *Huque a kol.*²⁵ vytvořili model předpovídání fluorofility pro 91 organických molekul. V tomto modelu jsou důležité interakce mezi rozpouštědlem a rozpouštěnou látkou omezeny pouze na pět deskriptorů. Tyto deskriptory kódují fyzikálně-chemické vlastnosti rozpouštěné látky a zahrnují „excess molar refraction“ (E), bipolaritu (S), kyselost a bazicitu vodíkové vazby (A) a (B) a *McGowanovy* charakteristiky molekulárního objemu (V). *Huque a kol.* doplnili ještě další šestý deskriptor, kterým je F , procento fluoru v rozpouštěné látce. Tento šestý deskriptor je nejdůležitější v tomto modelu, značí, že molekuly s vysokým obsahem fluoru jsou přednostně přijímány do fluorové fáze. Bazicita vodíkové vazby byla pro nevýznamnost z tohoto modelu odebrána²⁴. Novější modely, příkladem, model *E. de*

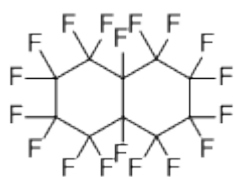
Wolfa a kol., který použil univerzální model lipofility založený na „mobile order/disorder“ (MOD) teorii roztoků, k předpovídání rozdělovacích koeficientů pro 88 molekul buď v PFMCH/toluen nebo FC-72/benzen. Předpovídání fluorofility pro tento model vyžaduje znalost molekulárního objemu a modifikované nespécifické kohezni parametry rozpouštěné látky. Detailní metody, kterými mohou být tyto vlastnosti jednoduše spočítány, uvádí E. de Wolf také ve své práci. Tento model ukazuje, že prodlužování perfluoralkylovaných substituentů na dané látce nemusí automaticky ve výsledku znamenat vyšší rozdělovací koeficient²⁶. Jedinečných vlastností perfluorovaných sloučenin se dá využívat v mnoha odvětvích. Fluorovaná rozpouštědla, příkladem uvedu perfluorohexan a perfluoro-2-butyltetrahydrofuran, jsou to látky nemísitelné s organickými rozpouštědly za pokojové teploty, nicméně při zvýšených teplotách se mísí. Díky tomu je možné snadno měnit reakci mezi homogenním a heterogenním uspořádáním. Fluorovaná média mohou být tedy definována jako simultánně hydrofobní i oleofobní. Pokud látka obsahuje perfluorované zbytky obecného vzorce: $(CF_2)_nCF_3$, udává jí to schopnost plně či částečně se rozpouštět ve fluorovaných rozpouštědlech. Této vlastnosti lze výhodně využít například při katalýze, kdy je katalyzátor s těmito perfluorovanými substituenty skombinován s reaktanty ve směsi organického a fluorovaného rozpouštědla. Jestliže následně zvýšíme teplotu, směs se stane jednofázovou a proběhne katalyzovaná reakce. Produkty a fluorofilní katalyzátor jsou následně odděleny při nízké teplotě, při této teplotě je již směs dvofázová, katalyzátor se nachází ve fluorované fázi, na rozdíl od produktu, který je ve fázi organické viz (Obr. 5).



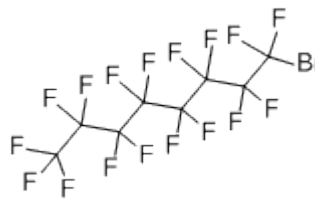
Obr. 5 Využití fluorofility při katalýze.

Tato vlastnost, fluorofilita, může být využita pro mnoho dalších separačních technik, například fluorofilní extrakce na pevné fázi či fluorofilní chromatografie, kdy chceme oddělit látky označené fluorofilními substituenty od ostatních složek ²⁷.

Perfluoralkylované chemikálie (PFC), jsou fluorem substituované uhlovodíky, například perfluorodekalin $C_{10}F_{18}$ (**Obr. 6**) a perflubron $C_8F_{17}Br$ (**Obr. 7**), které se testují jako možná krevní náhrada. PFC jsou chemicky inertní látky, které mají schopnost v sobě rozpouštět velké objemy nepochlívajících plynů. Běžná hodnota rozpustnosti kyslíku v PFC kapalinách je 45 ml kyslíku ve 100 ml PFC, a pro oxid uhličitý to je přes 200 ml. Rozpustnost kyslíku v PFC je dvacetkrát až pětadvacetkrát vyšší než například v plazmě nebo vodě. Tyto PFC mohou být podány i. v. ²⁸.



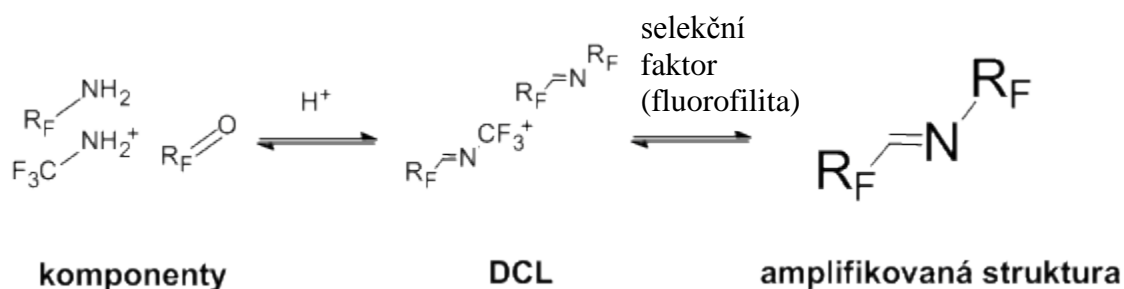
Obr. 6 Perfluorodekalin



Obr. 7 Perflubron

2 Cíle práce

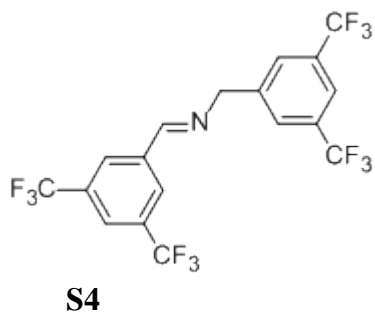
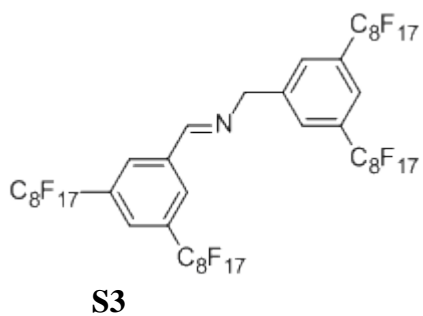
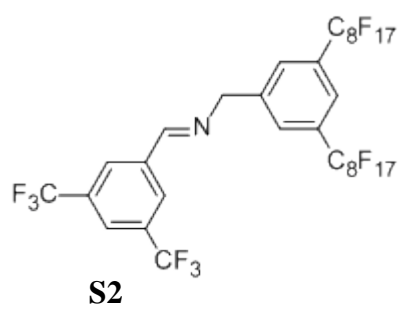
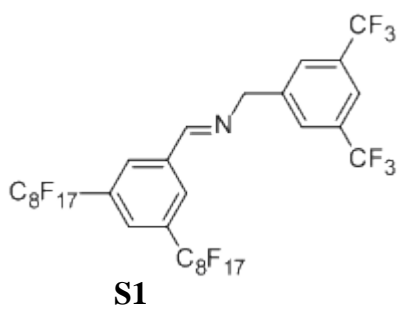
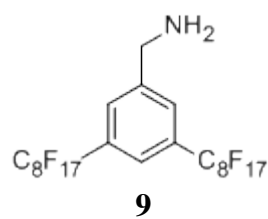
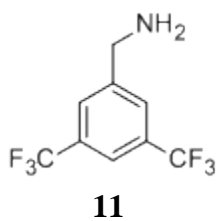
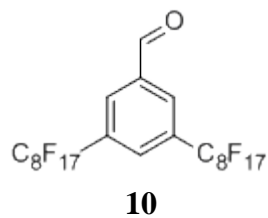
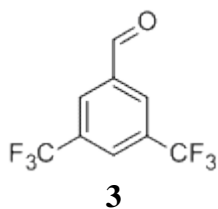
- Cílem této práce je příprava komponent (**3, 9, 10, 11**) a standardů (**S1-4**) modelového systému, který bude využit pro studii vlivu fluorofility na rovnováhu reverzibilních reakcí a který umožní odpovědět na otázku, zda-li může fluorofilita představovat selekční faktor v dynamických kombinatoriálních systémech.
- Za tímto účelem je potřeba připravit sérii vhodně substituovaných benzaldehydů (**3, 10**) a benzylaminů (**9, 11**), které vzájemnou kombinací poskytují v reverzibilní reakci iminy (**S1-4**).
- Byla vybrána variace trifluormethyl a perfluoroktyl substituentů, které mají prakticky shodné elektronické efekty na aromatické jádro a tudíž schopnost aminů a aldehydů tvořit Schiffovy báze, pro (**3, 9, 10, 11**), by z tohoto pohledu měla být stejná.
- Tímto se umožní sledovat vliv fluorofility na konečnou reaktivitu komponent a složení dynamického kombinatoriálního systému.



Obr. 10 Potenciální vliv fluorofility jako selekčního faktoru při tvorbě iminové vazby

Konkrétní náplň práce je tedy:

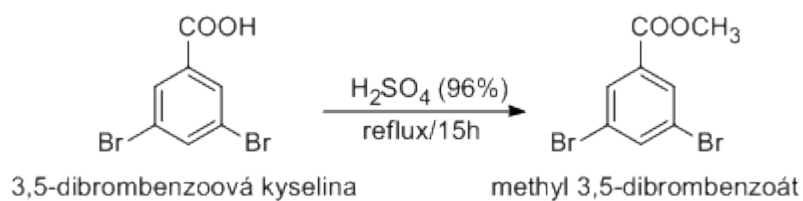
- a) příprava benzaldehydů (**3**, **10**)
- b) příprava benzylaminu **9** (benzylamin **11** byl komerčně dostupný)
- c) příprava iminů (**S1-4**)



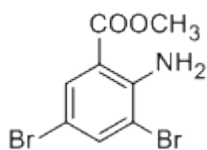
3 Výsledky a diskuze

3.1 Esterifikace 3,5-dibrombenzoové kyseliny

Při syntéze perfluoralkylovaných aromatických aminů a aldehydů jsem vycházel z výchozí látky, 3,5-dibrombenzoové kyseliny, kterou jsem esterifikoval za získání methylesteru. Postupoval jsem dle reakce popsané v literatuře³⁷. Při této esterifikaci vznikal také vedlejší produkt v minoritním podílu a to methyl 2-amino-3,5-dibrombenzoát (**12**). Pravděpodobným původem tohoto vedlejšího produktu je nečistota ve výchozí látce, tedy v komerčně dostupné 3,5-dibrombenzoové kyselině.



4

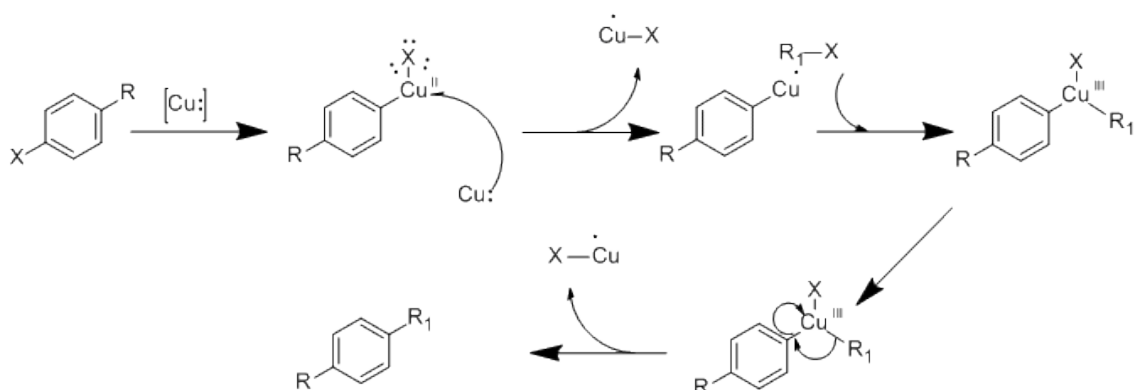


methyl 2-amino-3,5-dibrombenzoát
(12)

3.2 Perfluoralkylace aromatických sloučenin

3.2.1 Reakce Ullmannova typu

K perfluoralkylaci látky **4** bylo použito reakce Ullmannova typu, která má podobný mechanismus jako klasická Ullmannova reakce. Při klasické Ullmannově reakci dochází ke spárování dvou arylhalogenderivátů za vzniku biarylu, tento proces je zprostředkovaný mědí. Přesný a zároveň obecný mechanismus reakcí Ullmannova typu není znám, jelikož se nejedná o jeden mechanismus, ale liší se v závislosti na substrátu. Zjednodušeně se zatím jako nejpravděpodobnější možnost jeví proces oxidativní adice měďného iontu Cu^{I} , katalyzátoru, na meziprodukt obsahující Cu^{III} 40,41 viz. (Schema. 1).

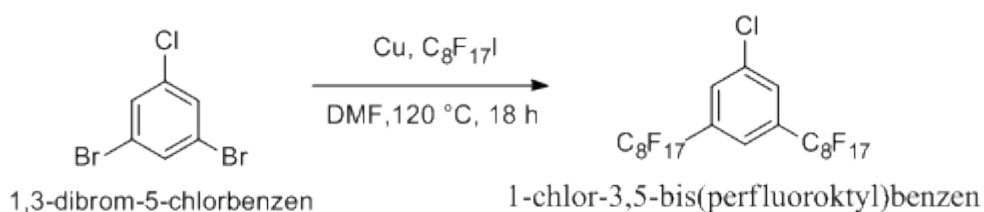


Schema 1 Pravděpodobný mechanismus reakce Ullmannova typu.

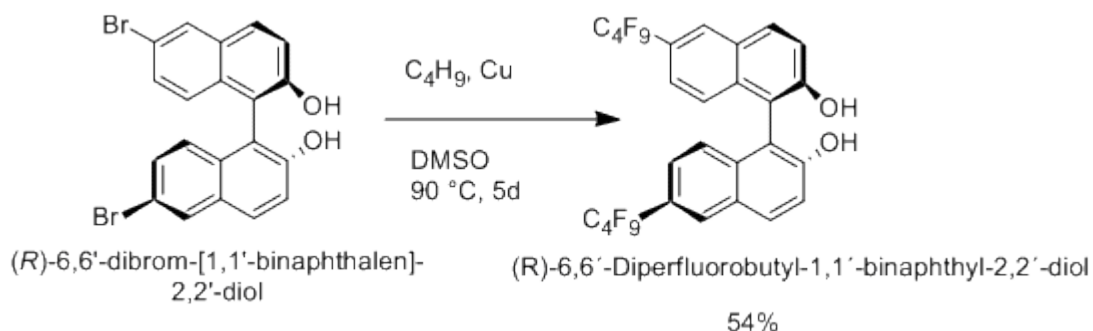
3.2.2 Mědí zprostředkovaná perfluoralkylace

V literatuře popsané příklady perfluoralkylace aromatických sloučenin

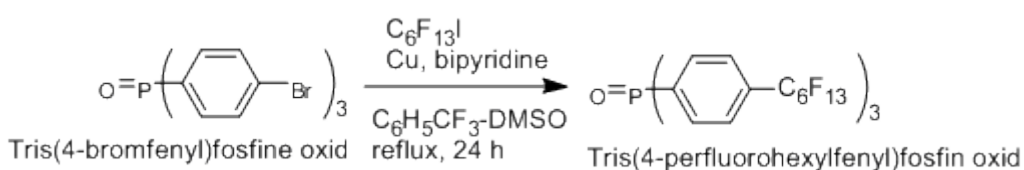
Jednou z možností perfluoralkylace aromatických sloučenin může být perfluoralkylace perfluoroktyljodidem zprostředkovaná mědí v DMF. *Gianluca Pozzi, Marco Cavazzini, a Ian Shepperson*, použili tuou reakci k přípravě 1-chlor-3,5-bis(perfluoroktyl)benzenu s výtěžkem 77%. Tato reakce probíhala 18 hodin při teplotě 120°C^{27a}.



Kin Shing Chan a Yuan Tian připravili (R)-6,6'-Diperfluorobutyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol perfluoralkylací dibrombinaftolu, v této reakci použili jako rozpouštědlo DMSO. Reakce byla zprostředkována aktivovanou mědí a byla ponechána vařit po dobu 5 dní při 90 °C. Tato mědí zprostředkovaná perfluoralkylace neprobíhala úspěšně v ostatních polárních rozpouštědlech, jako jsou: DMF, HMPA a NMP. Teplotu reakce v DMSO je potřeba dobře kontrolovat, jinak by mohlo docházet k racemizaci^{28b}.

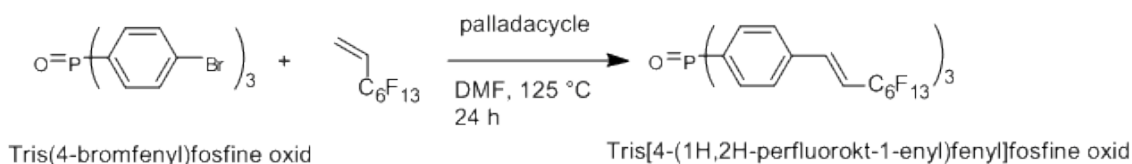


Další v literatuře popsaná variace využívá mědi zprostředkovaný cross coupling bromarylfosfin oxidu s perfluoralkyl jodidem. Reakce při použití samotného DMSO, podávala mnohem horší výtěžky a potřebovala delší reakční čas, než když reakce probíhala ve směsi DMSO a 1,3-dimethylcyklohexan v poměru (10:1, v/v). Ještě lepších výsledků bylo dosaženo, pakliže se vytvořil roztok DMSO a trifluortoluenu v poměru (10:1, v/v). Tato směs rozpouštědel totiž rozpouští obě výchozí látky a produkty za reakčních pomínek^{27c}. Dále také reakční směs obsahuje malé množství 2,2'-bipyridinu. Domnívám se, že z důvodu stabilizace příslušných iontů mědi. Tato reakce popsaná v literatuře^{27c} poskytuje výtěžek 91 %.



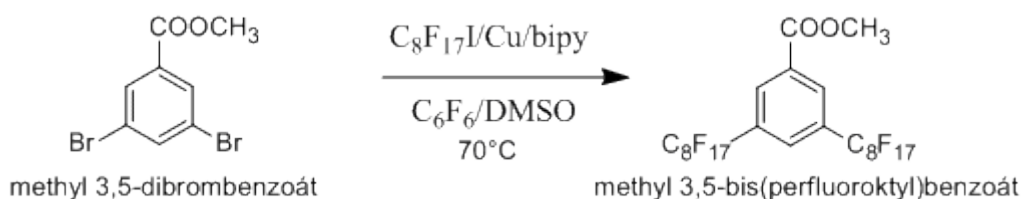
3.2.3 Využití Heckovy reakce při perfluoralkylaci aromatických sloučenin

Tato metoda syntézy je založena na využití Pd (II) katalyzované Heckovy reakce. Metoda nabízí alternativu, která je lehce proveditelná, má vysoké výtěžky a je univerzální, pokud je dostupný vhodný fluorový olefin^{27d}. Tato reakce je katalyzovaná Herrmann- Bellerovým Pd (II) komplexem (*trans-di(m-acetáto)-bis[o-(di-tolylfosfino)benzyl]dipalladium(II)*) a poskytuje výtěžek 91 %. Následně lze vzniklou dvojnou vazbu v produktu hydrogenovat např. Pd/C (10%).



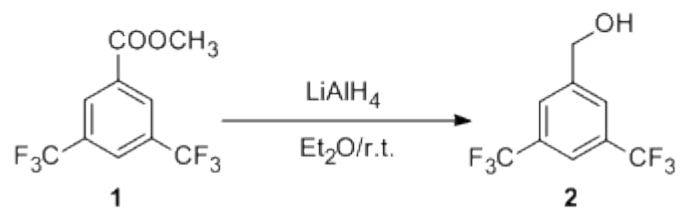
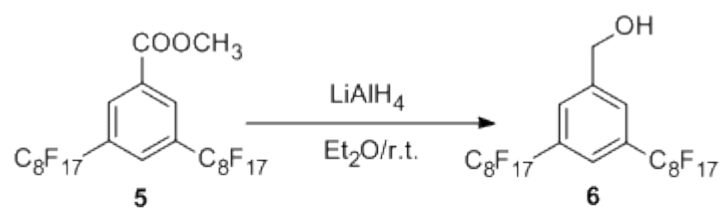
3.2.4 Metoda využitá k syntéze látky 5

K syntéze methyl 3,5-bis(perfluoroktyl)benzoátu byl ester **4** perfluoralkylován za použití reakce Ullmannova typu s perfluoktyljodidem. Zprvu byla použita reakce probíhající v DMF s aktivovanou mědí, jako katalyzátorem²⁹. Při této reakci byl použit DMF předestilovaný z hydridu vápenatého a reakce byla nasazena pod atmosférou z argonu při 130 °C, nicméně nikdy se nepodařilo, aby výchozí látky této reakce zreagovali z více jak 60 %. Následně tedy byla nalezena alternativa²⁸, kdy se místo rozpouštědla DMF používá DMSO a navíc se přidává hexafluorbenzen a 2,2'-bipyridin. Další změnou je, že tato reakce probíhá při nižší teplotě (70 °C) a za delšího reakčního času, 72 hodin oproti 15 hodin u reakce v DMF. Navážky reakce byly také lehce pozměněny a to tak, že bylo použito 7x molárního násobku mědi vůči esteru a 3,6x molárního násobku perfluoroktyl jodidu. Hexafluorbenzenu bylo naopak použito méně a to v celkovém objemu 35 ml. Výchozí látka byla z 88 % převedena na perfluoralkylovaný produkt a stačilo tedy udělat pouze krátkou separační kolonu.



3.3 Redukce látek 1 a 5

Látky **2** a **6** byly připraveny redukcí esterů **1** a **5**, za použití postupu uvedeného v literatuře²⁹. Tato redukce byla provedena působením LiAlH_4 v suchém diethyletheru (benzofenon/Na) za laboratorní teploty pod atmosférou argonu. Takto byla reakční směs ponechána přes noc do druhého dne. Přebytečný LiAlH_4 byl rozložen roztokem kyseliny chlorovodíkové a reakční směs byla dále zpracována (viz exp. část).



3.4 Možnosti přípravy perfluorovaných benzylových primárních aminů

Benzylové primární aminy by šlo připravit například alkylací příslušných halogenidů amoniakem, reduktivní aminací karbonylových sloučenin, hydrokyanací alkenů následovanou redukcí, hydroaminací olefinů³⁰, hydrogenací nitrilů³¹ nebo Gabrielovou syntézou³².

3.4.1 Příprava aminu Gabrielovou syntézou

Zatím jedinou publikovanou přípravou perfluorovaných benzylových aminů je využití Gabrielovy syntézy, jak je popsáno v literatuře³². Při této přípravě se nejdříve alkohol převede Appelovou reakcí (**Schéma 2**) na bromid a následně Gabrielovou reakcí (**Schéma 3**) na amin. Appelova reakce zahrnuje tvorbu bromotrifenyfosfonium a následně i alkoxidu. Alkoxid poté atakuje bromotrifenyfosfonium a vzniká intermediát, který následně reaguje s bromidovým aniontem za vzniku halogen derivátu. U primárních a sekundárních alkoholů probíhá nukleofilní substitucí druhého řádu, ale u terciálních alkoholů nukleofilní substitucí prvního řádu. Při Gabrielově syntéze deprotonovaný ftalimid atakuje halogenid, za vzniku N-substituovaného ftalimidu, který je jako meziprodukt následně štěpen hydrazinem za vzniku primárního aminu a ftalhydrazinu, jako vedlejšího produktu. Tato reakce je výhodná, jelikož snáší dobře i náročnější reakční podmínky.

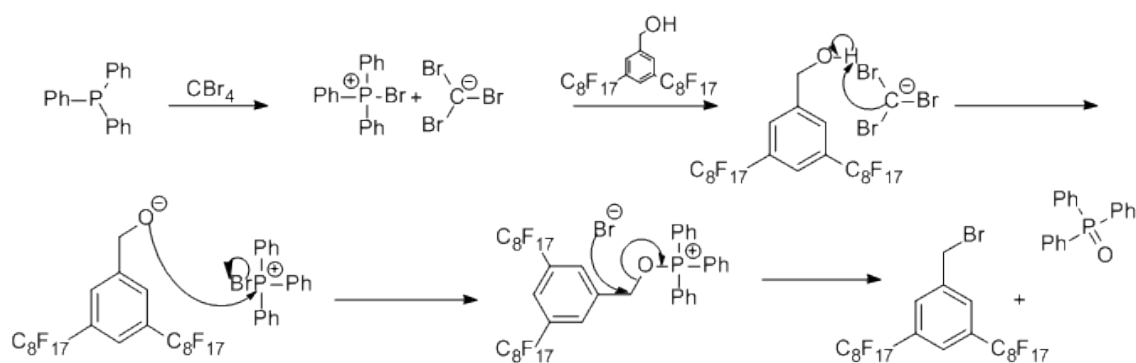


Schéma 2 Mechanismus Appelovy reakce.

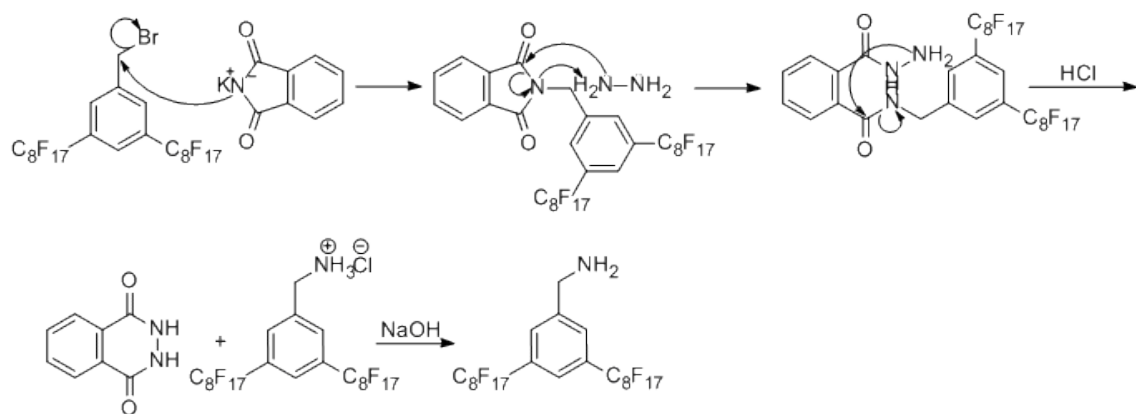
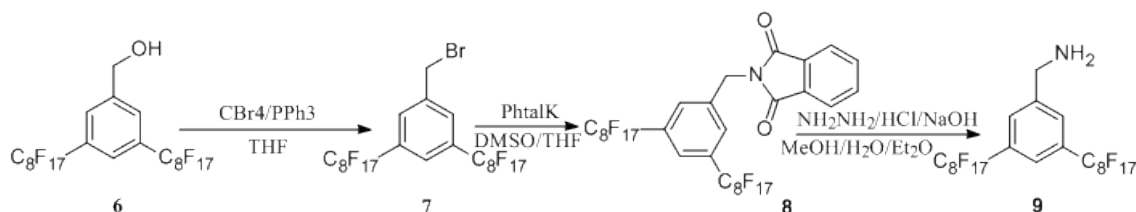


Schéma 3 Mechanismus Gabrielovy syntézy.

3.4.2 Příprava látky 9

Pro syntézu látky **9** byla zprvu v plánu cesta přes nitril, následovaná hydrogenací. Tato cesta se však ukázala být nevhodnou, výtěžky byly velice malé, v řádu jednotek procent. Bylo to pravděpodobně způsobeno degradací vlivem reakčních podmínek. Jako vhodnou cestou se ukázala metoda dvou reakcí a to Gabrielovy a Appelovy. První pokusy o bromaci alkoholu **6**, probíhaly neúspěšně. Důvodem byla vysoká vlhkost výchozí látky, tetrabrommethanu zakoupeného od *Alfa Aesar*, který, jak bylo později zjištěno, obsahoval až 4 % vody. Celkově je tato reakce velmi citlivá na vlhkost, nicméně po použití výchozí látky od jiného výrobce, bylo dosaženo mnohem lepších výsledků.

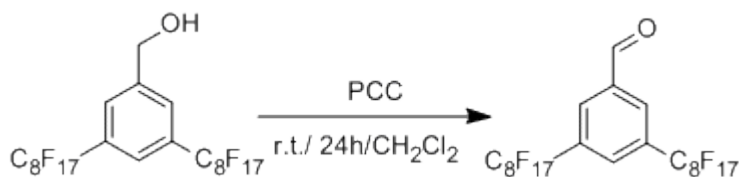


3.5 Možnosti přípravy perfluoralkylovaných benzaldehydů

Připravit aldehydy z alkoholů lze několika způsoby, například Swernovou oxidací³³, Dess-Martin oxidací³⁴ a oxidacemi za použití oxidačních činidel PCC či MnO₂. Vybrané postupy z literatury jsou uvedeny níže.

3.5.1 Syntéza redukcí alkoholu za použití PCC

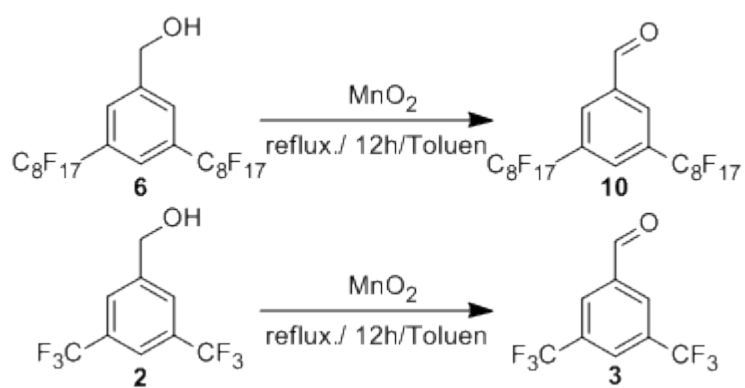
L. E. Kiss a kolektiv připravili perfluoralkylovaný benzaldehyd z příslušného alkoholu redukcí pyridinium chlorchromátem³⁵. Jako rozpouštědlo použili DCM a reakční směs byla ponechána při pokojové teplotě po dobu 24 hodin. Dosáhli výtěžku 85%. Výhoda v použití PCC, je hlavně to, že není tak silným oxidačním činidlem a tedy se na rozdíl od kyseliny chromové nestane, že by byl alkohol oxidován až na karboxylovou kyselinu.



3.5.2 Příprava oxidací alkoholu MnO₂, metoda přípravy látky 3 a 10

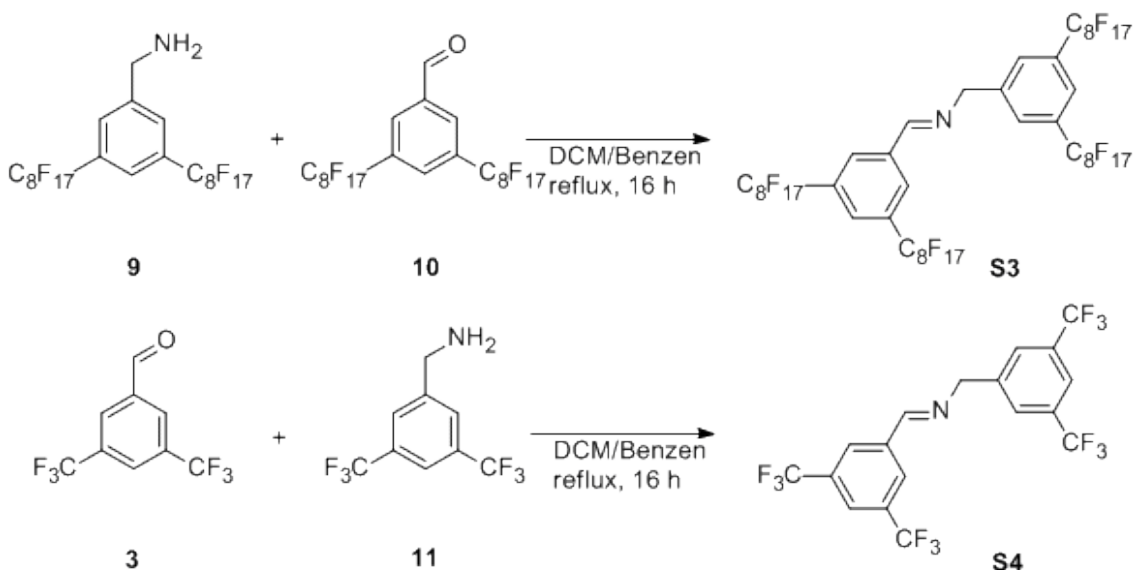
Další možnost, která je popsána v literatuře²⁹ je oxidace oxidem manganičitým. Při této přípravě je alkohol ponechán refluxovat po dobu 12 hodin pod *Dean-Starkovým* nástavcem. Oxidace probíhá v toluenu a jelikož toluen tvoří s vodou azeotropní směs, je reakční směs kontinuálně zbavována vlhkosti. Nevýhodou může být, že se toluen může oxidovat na benzaldehyd. Oxid manganičitý, stejně jako PCC není tak silným oxidačním činidlem, jako již zmíněná kyselina chromová a tedy by se nemělo stát, aby byl alkohol oxidován až na karboxylovou kyselinu. Výtěžek reakce popsané v literatuře je 73%. Tato metoda byla použita pro její jednoduchost k přípravě látek **3** a **9**. Při oxidaci látek **2** a **6**, za účelem syntézy aldehydu, byl vždy ve výsledné reakční směsi

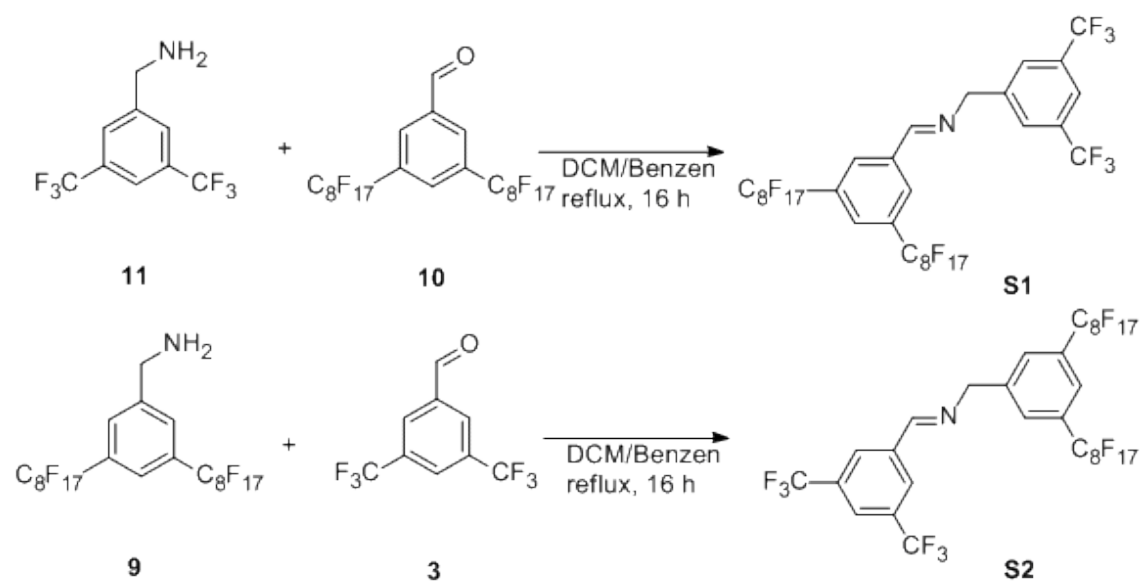
přítomen i benzaldehyd. Tento benzaldehyd vznikal oxidací toluenu, ve kterém byla reakce prováděna.



3.6 Příprava iminů

Při syntéze iminů **S 1-4** bylo zprvu použito postupu popsaného v literatuře³⁶ pro přípravu iminu **S4**. Tato reakce se však ukázala být vhodnou pouze pro syntézu tohoto jediného iminu, který je v literatuře popsán. Ostatní iminy **S1-3**, při těchto podmínkách buď nevznikaly, jako v případě iminu **S1** nebo výchozí látky byly v dané soustavě (pro **S4**) špatně rozpustné. Při pokusu o syntézu **S1** bylo použito Dean-Starkova nástavce, aby byla eliminována voda, vznikající při tvorbě iminové vazby. Podle zkoušky na TLC, však výchozí látky ani po 20 hodinách nereagovaly. Do reakční směsi bylo také přidáno 0,12 mg kyseliny p-toluensulfonové. Kyselina byla přidána za účelem katalýzy procesu tvorby iminu, avšak bez výsledku. Lewisova kyselina, trifluormethansulfonát scanditý byl také přidán v navážce 0,24 mg do reakční směsi, avšak také bez výsledku. Jako vhodná se ukázala být soustava rozpouštědel DCM/Benzen v poměru (1/1, v/v). V této soustavě výchozí látky (u reakce pro syntézu **S1**) téměř bezezbytku zreagovaly za získání produktu. Tato soustava byla vhodná i pro další dva iminy **S2** a **S3**. Vliv fluorofility při syntéze byl také zjevný. Většina perfluoralkylovaných sloučenin měla tendence tvořit struktury gelové povahy, například látka **6** v chloroformu.



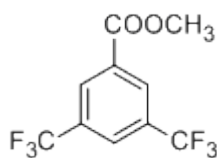


4 Experimentální část

4.1 Obecné experimentální podmínky

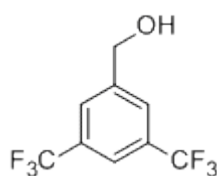
Jako stacionární fáze do kolon pro kolonovou separační chromatografii byl použit Silica gel 60 od firmy Merck o velikosti 0,040 - 0,063 mm. Další využitou separační technikou byla rotační radiální preparativní chromatografie na přístroji CHROMATOTRON od výrobce Marrison Research. Ke zkouškám na TLC byly používány hliníkové destičky od firmy Merck (TLC silica gel 60 F₂₅₄) a UV lampa svítící ve frekvencích 254 a 365 nm. Látky byly analyzovány na spektrometrech Varian VNMRS 300 a Bruker AVANCE III 600 MHz, které se nacházejí na PřF UK. Deuteriovaná rozpouštědla pro NMR měření byla použita od výrobce Armar chemicals. Referencováno bylo buď na tetramethylsilan nebo na zbytkový signál rozpouštědla. Byly použity 5 mm skleněné kyvety. Teplota měření byla 25 °C, pokud není uvedeno jinak. Některé výchozí látky a reagenty byly zakoupeny od firem Aldrich, Fluorochem, Alfa Aesar a Merck. Látky byly zbavovány těkavých složek na RVO Büchi ROTAVAPOR R-200 či pod silným vakuem na olejové pumpě. Rozpouštědla byla destilována za pomoci sušících činidel například THF se sodíkem/benzofenonem a DMSO s hydridem vápenatým. K tvorbě vzorců a schémat bylo použito programu Chemdraw Ultra od Perkin Elmere[®] a k analýze spekter MestReNova od Cambridge Software[®].

4.2 Syntéza



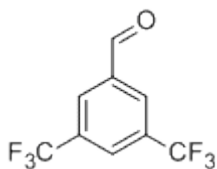
methyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoát (1)

Bylo rozpuštěno 8,5g (33 mmol) 3,5-bis(trifluormethyl)benzoové kyseliny v 110 ml methanolu, který byl před syntézou předestilován z oxidu vápenatého. Následně bylo přikapáno 10 ml (0,187 mol) H_2SO_4 (96%) a směs byla refluxována pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin. Po ukončení refluxu byla směs po ochlazení na pokojovou teplotu přefiltrována a těkavé složky byly odpařeny na rotační vakuové odparce. K filtrátu byl přidán 10% vodný roztok NaHCO_3 z důvodu neutralizace kyseliny. Tato směs byla následně vytřepána 4 x 50 ml Et_2O , organické fáze byly poté spojeny a sušeny nad bezvodým MgSO_4 . Po odpaření na RVO byla kapalina hnědé barvy vakuově destilována v teplotním rozsahu 30-50°C za získání 5,62 g (63,6 %) čirého esteru, jako čiré kapaliny. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.50 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 4.01 (s, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -63.03.



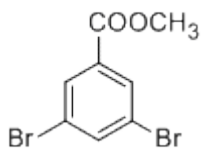
3,5-bis(trifluoromethyl)fenyl methanol (2)

Ve 20 ml suchého Et_2O bylo rozpuštěno 1,0 g (3,7 mmol) látky 1 a přidáno 0,28 g LiAlH_4 (6 mmol). Směs se nadále nechala míchat přes noc při pokojové teplotě pod atmosférou z argonu. Po kontrole na TLC, bylo zjištěno, že veškerá výchozí látka zreagovala, a tak byl do směsi přidán 1 ml EtOAc , po dvaceti minutách byl přidán po kapkách (1 ml, 10%) roztoku H_2SO_4 a reakční směs se poté nechala míchat ještě dalších 20 minut. Poté byla reakční směs přelita do dělicí nálevky, kde byla protřepána 10% roztokem solanky, solanka byla následně extrahována 2 x 20ml Et_2O , všechny organické frakce byly následně spojeny a bylo přidáno sušidlo MgSO_4 . Po odpaření na RVO bylo získáno 0,82 g (91,6 %) alkoholu, bílé krystalické látky. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.84 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.86 (s, 2H). Analytická data souhlasí s údaji v literatuře³⁸.



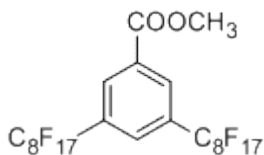
3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyd (3)

V předestilovaném toluenu bylo rozpuštěno 0,8 g (3,3 mmol) látky **2** a přidáno 3,13 g (36 mmol) MnO₂, reakční směs byla poté refluxována 12 hodin za použití Dean-Starkova nástavce. Ze zkoušky na TLC bylo zjištěno, že výsledná reakční směs obsahuje kromě produktu ještě benzaldehyd, jako vedlejší produkt oxidace toluenu. Celá reakční směs byla oddělena na jednotlivé frakce za použití rotační radiální preparativní tenkovrstvé chromatografie (Chromatotron), jako stacionární fáze byl použit silikagel a jako mobilní fáze DCM/HEX v poměru 2/1. Byla získána hnědá kapalina, jako produkt o váze 0,51 g (64,3 %). ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.15 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.14 (s, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -63.13. Analytická data souhlasí s údaji v literatuře⁴⁰.



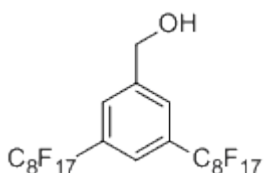
methyl 3,5-dibrombenzoát (4)

Bylo naváženo 5,0 g (0,018 mol) 3,5-dibrombenzoové kyseliny a následně rozpuštěno v 60 ml MeOH. Do této směsi bylo přidáno po kapkách 7 ml (0,131 mol) 96% H₂SO₄. Směs se dále nechala refluxovat po dobu 15 hodin. Ze zkoušky na TLC bylo zjištěno, že výsledná směs obsahuje kromě produktu ještě další látku, která vykazuje fluorescenci v UV oblasti (365 nm), později bylo zjištěno, že se jedná o methyl 2-amino-3,5-dibrombenzoát (**12**) Směs tedy byla chromatografována na koloně za použití m.f. HEX/ Et₂O (97,5/2,5)/silikagel, chromatografie poskytla 3,79 g (72%) čistého esteru, jako bílé krystalické látky. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.84 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). Analytická data souhlasí s údaji v literatuře³⁹. (**12**) ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H). MS (**EI**) Vypočteno C₈H₇Br₂NO₂ 308,96, nalezeno 309.



methyl 3,5-bis(perfluoroktyl)benzoát (5)

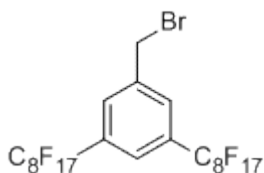
Navážka 3,5 g (12 mmol) látky **4** byla rozpuštěna v 17,3 ml čerstvě předestilovaného DMSO z CaH₂ a 10 ml hexafluorobenzenu. Do roztoku bylo následně přidáno 5,4 g (84 mmol) aktivované mědi. Měď byla aktivována tak, že se nejdříve rozpustila navážka mědi v 50 ml acetonu a do roztoku se přidalo 1,35 g (11 mmol) jodu. Směs se poté nechala 30 minut míchat za laboratorní teploty, dále se nechala pár minut usadit a kapalina byla dekantována. Následně se promyla 2 x 50 ml roztokem aceton/HCl (1/1). Po tomto promytí následovalo promytí 3 x 50 ml acetonu. Aktivovaná měď byla dále sušena pod vakuem. Po přidání aktivované mědi, bylo do reakční směsi za míchání přidáno 0,42 g (3mmol) 2,2'-bipyridinu a reakční směs byla zahřívána na 70°C, než do ní bylo po kapkách přidáno 11,3 ml (42 mmol) perfluoroktyljodidu rozpuštěného v 25 ml hexafluorobenzenu. Tento přírůstek proběhl zhruba během 90 minut. Reakční směs byla poté nechána pod zpětným chladičem na 70°C po dobu 72 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla reakční směs rozmíchána v 50 ml Et₂O a 50 ml H₂O, následně byla dvakrát filtrována přes křemelinu na fritě o hustotě S3. Následný filtrát byl rozdělen v dělicí nálevce a vodná fáze byla extrahována 6 x 30ml Et₂O. Organické fáze byly spojeny a promyty 3 x 40 ml H₂O. Poté byla organická fáze sušena nad bezvodým MgSO₄ a těkavé složky byly následně odpařeny na RVO. Bylo získáno 10,25 g esteru (88%), jako bílé krystalické látky. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.49 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 4.02 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.82 (t, *J* = 10.0 Hz), -111.07 (t, *J* = 14.2 Hz), -121.12, -121.80, -122.75, -126.15. Analytická data souhlasí s údaji v literatuře²⁹.



(3,5-bis(perfluoroktyl)fenyl)methanol (6)

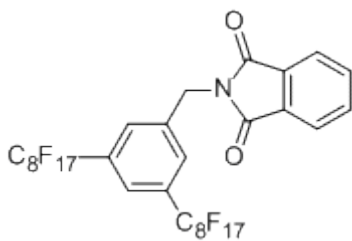
V 90 ml suchého Et₂O, bylo rozpuštěno 4,85 g (4.99mmol) látky **5** a bylo přidáno 0,3 g (8mmol) LiAlH₄. Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě a pod atmosférou z argonu 15 hodin, po zkoušce na TLC bylo zjištěno, že reakční směs téměř vůbec nezreagovala, byly tedy přidány postupně navážky LiAlH₄, 0,4 g, 0,32 g a následně 0,15 g čerstvého LiAlH₄, poté směs zreagovala. Reakční směs byla ponechána míchat se, po dobu zhruba

ještě jedné hodiny, následně byl přidán 1 ml EtOAc. Po 15 minutách byl přidán (1 ml, 10%) roztoku H₂SO₄ a směs se nechala míchat po dobu dalších 20 minut. Roztok byl přefiltrován přes fritu s křemelinou a následně smíchán s 20 ml solanky. Vodná fáze byla následně extrahována 3 x 25ml Et₂O. Všechny organické frakce byly spojeny a sušeny nad bezvodým MgSO₄, poté byly těkavé složky odpařeny na RVO. Dalším krokem byla rekrystalizace hrubého produktu o váze cca 4 g z hexanu. Rekrystalizací bylo získáno 2,73 g (58%) alkoholu, jako nažloutlého produktu vatovité povahy. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.83 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.89 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.84 (t, *J* = 9.9 Hz), -111.16 (t, *J* = 14.4 Hz), -121.21, -121.87, -122.77, -126.18. Analytická data souhlasí s údaji v literatuře⁴².



1-(bromomethyl)-3,5-bis(perfluoroktyl)benzen (7)

Nejprve byla sušena na vakuu horkovzdušnou pistolí, přibližně dvě hodiny Schlenkova baňka do které byl následně po ochlazení připraven roztok smísením 0,5 g (1,9 mmol) PPh₃ a 0,7 g (2,1 mmol) CBr₄ v 12 ml suchého THF. Tento roztok byl ponechán míchat po dobu 15 minut, kdy byl pozorován vznik sraženiny a žlutého zabarvení roztoku. Následně byla přidána látka **6** v navážce o hodnotě 1,5 g (1,56 mmol) a reakční směs se nechala za pokojové teploty míchat po dobu 6 hodin pod atmosférou z argonu. Z reakční směsi byly poté odpařeny těkavé složky na RVO a byla podrobena kolonové chromatografii na silikagelu, jako mobilní fáze byl použit hexan. Po následném sušení bylo získáno 0,7 g (44%) látky **7**, jako bílé krystalické látky. Z kolony byl následně vymyt diethyletherm alkohol, který nezreagoval. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.84 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 4.56 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.81 (t, *J* = 10.0 Hz), -111.13 (t, *J* = 14.4 Hz), -121.18, -121.85, -122.74, -126.14. Analytická data jsou ve shodě s daty v literatuře⁴¹.

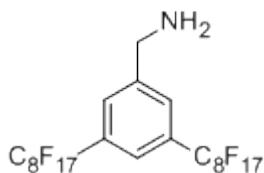


N-[3,5-bis(n-perfluoroktyl)benzyl]ftalimid (8)

Byl připraven roztok smícháním 2,5 ml suchého DMSO a 2,5 ml suchého THF. V tomto roztoku bylo rozpuštěno 500 mg (0,5 mmol) látky **7**. Do reakční směsi bylo následně přidáno 150 mg (0,8 mmol) ftalimidu draselného.

Celá reakční směs se nechala za teploty 60 °C pod argonovou atmosférou míchat do druhého dne. Následně po ochlazení na pokojovou teplotu byla směs rozmíchána s 10 ml H₂O a 10 ml Et₂O a přefiltrována přes fritu s křemelinou. Následně byla vodná fáze extrahována 3 x 25ml Et₂O a poté organická frakce byla extrahována 3 x 25ml H₂O.

Organická frakce byla poté sušena nad bezvodým MgSO₄ a těkavé složky byly odpařeny na RVO, bylo získáno 0,47 g (88%) látky **8**, jako bílé pevné látky. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.94 – 7.83 (m, 4H), 7.79 – 7.70 (m, 3H), 4.97 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, ¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.79 (t, *J* = 10.0 Hz), -110.99 (t, *J* = 14.1 Hz), -121.16, -121.78, -122.74, -126.13. Analytická data souhlasí s údaji v literatuře³².



3,5-bis(perfluoroktyl)fenylmethanamin (9)

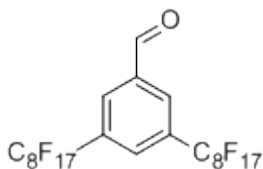
V 7 ml předestilovaného MeOH bylo rozmícháno 267,5 mg (0,25 mmol) látky **8**, do vzniklé suspenze bylo přidáno 0,2 ml (4,12 mmol) 98% hydrazin hydrátu, reakční směs se po přidavku

stala čirou. Následně byla reakční směs refluxována po dobu 90 minut pod zpětným chladičem. Po 90 minutách byl methanol odpařen na RVO a do baňky bylo opatrně přidáno 10 ml 6M roztoku HCl. Reakční směs byla znovu refluxována, nyní po dobu 60 minut a následně filtrována za pokojové teploty přes fritu. Pevný podíl, který zůstal na fritě, byl omyt destilovanou vodou, seškrabán a přenesen do přibližně 15 ml Et₂O.

K tomuto pevnému podílu v Et₂O bylo přidáno 15 ml 2M vodného roztoku NaOH a celá reakční směs se nechala míchat po dobu 120 minut. Roztok se vyčeřil, následně byly odděleny vodná a organická fáze a vodná fáze byla ještě promyta 2 x 10 ml Et₂O.

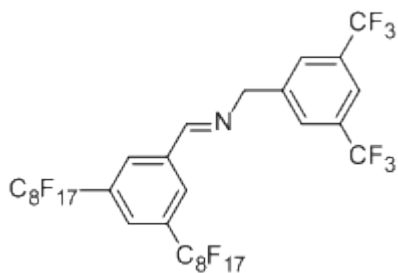
Následovalo sušení nad bezvodým MgSO₄ a odpaření na RVO. Byl získán amin **9** 150 mg (64%), jako pevná bělavá látka. ¹H NMR (300 MHz, dichlormethan-*d*₂) δ 7.85 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 4.04 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, dichlormethan-*d*₂) δ -81.17 (t, *J* =

10.0 Hz, 6F), -111.05 (t, $J = 14.1$ Hz, 4F), -121.39(m, 4F), -122.22(m, 12F), -122.94(m, 4F), -126.37(m, 4F). Analytická data souhlasí s údaji v literatuře³².



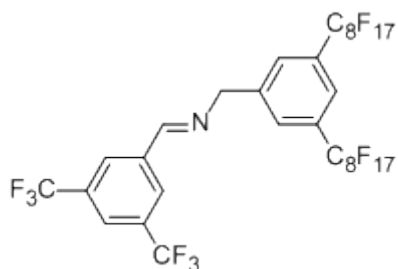
3,5-bis(perfluoroktyl)benzaldehyd (**10**)

Nejprve jsme rozpustili 0,5 g (0,53 mmol) látky **6** v 70 ml toluenu. K roztoku jsme přidali 0,46 g (5,3 mmol) MnO₂. Následně jsme přivedli reakční směs pod nasazeným Dean-Starkovým nástavcem k varu a nechali vařit 12 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu jsme zbytek v baňce rozmíchali s Et₂O a přefiltrovali přes fritu naplněnou křemelinou. Nechali jsme sušit nad bezvodým MgSO₄ a těkavé složky odpařili na RVO. Odparek byl chromatografován na koloně za použití m.f. HEX/Et₂O (95/5)/s.f. silikagel, za výtěžku 0,33 g (66%) bílé pevné látky. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.16 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.05 (s, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.81 (t, $J = 10.0$ Hz), -111.12 (t, $J = 14.2$ Hz), -121.08, -121.76, -122.74, -126.14. Analytická data souhlasí s údaji v literatuře⁴².



N-(3,5-bis(perfluoroktyl)benzyliden)-1-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)methanamin (**S1**)

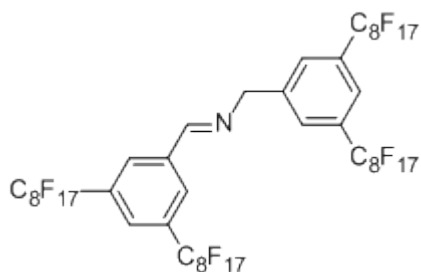
Navážka 13,4 mg (0,05 mmol) 3,5-bis(trifluormethyl)benzylaminu **11** byla rozpuštěna ve 2 ml suchého DCM a 2 ml benzenu, do reakční směsi bylo přidáno 52 mg (0,05 mmol) látky **10** a reakční směs se nechala refluxovat za teploty 90°C po dobu 16 hodin. Po ochlazení byly těkavé složky odpařeny na RVO a byla získána směs s majoritním podílem kapalného iminu **S1**, coby čiré látky. ¹H NMR (600 MHz, dichlormethan-*d*₂) δ 8.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 4.98 (s, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, dichlormethan-*d*₂) δ 160.51(C=N), 142.09, 138.25, 130.58, 128.72, 127.91, 121.75, 64.12(C-N). ¹⁹F NMR (282 MHz, dichlormethan-*d*₂) δ -63.28, -81.16 (t, $J = 10.7$ Hz), -111.24 (t, $J = 16.0$ Hz), -120.92 – -123.43 (m), -126.36. HRMS(ESI): vypočteno C₃₂H₁₀NF₄₀ 1168.01690, nalezeno 1168.01698



1-(3,5-bis(perfluoroktyl)fenyl)-N-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyliden)ethanimin (S2)

Navážka 50 mg látky **9** byla rozpuštěna ve 2 ml DCM a 2 ml benzenu. Dále bylo do reakční směsi přidáno 12,83 mg látky **3** a reakční směs byla refluxována po dobu 16 hodin. Následně byly těkavé složky odpařeny

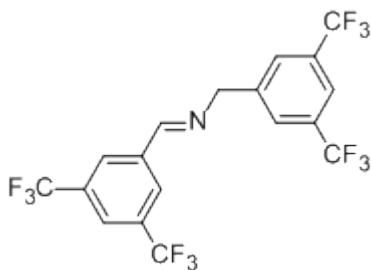
a byl získán imin **S2**, jako nažloutlá kapalina. **¹H NMR** (600 MHz, dichlormethan-*d*₂) δ 8.55 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 4.99 (s, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, dichlormethan-*d*₂) δ 160.55 (C=N), 142.05, 138.36, 132.61 (q, *J* = 33.6 Hz), 130.57 (d, *J* = 22.9 Hz), 128.77, 124.88 (d, *J* = 24.1 Hz), 64.00 (C-N). **¹⁹F NMR** (282 MHz, dichlormethan-*d*₂) δ -63.51, -81.20 (t, *J* = 11.7 Hz), -110.48 – -111.74 (m), -122.24, -126.41. **HRMS**(ESI): vypočteno C₃₂H₁₀NF₄₀ 1168.01690, nalezeno 1168.01699



N-(3,5-bis(perfluoroktyl)benzyliden)-1-(3,5-bis(perfluoroktyl)fenyl)ethanimin (S3)

Navážka 49,97 mg (0,05 mmol) látky **10** byla rozpuštěna ve 2 ml DCM a 2 ml benzenu. Dále bylo do reakční směsi přidáno 50,03 mg (0,05

mmol) látky **9** a reakční směs byla refluxována po dobu 16 hodin. Následně byly těkavé složky odpařeny na RVO a reakční směs byla znovu rozmíchána s 2 ml MeOH, dále byl přidán pro zlepšení rozpustnosti 1 ml DCM a 1 ml EtOH a směs byla refluxována po dobu dalších 15 hodin. Těkavé složky byly odpařeny na RVO a byl získán imin jako pevná krystalická látka nažloutlé barvy. **¹H NMR** (600 MHz, Acetonitril-*d*₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.07 (s, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, Acetonitril-*d*₃) δ 162.26(C=N), 64.37(C-N). **HRMS**(ESI): vypočteno C₄₆ H₁₀ N F₆₈ 1867.97219, nalezeno 1867.97127



***N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyliden)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)fenyl)methanamin (S4)**

Byl připraven roztok smíšením 48,42 mg (2 mmol) látky **3** a 48,63 mg (2 mmol) látky **11** v 25 ml benzenu. Reakční směs se nechala přes noc refluxovat pod Dean-Starkovým nástavcem. Po ochlazení na pokojovou teplotu byly těkavé složky odpařeny a odparek byl následně vakuově přesublimován s výtěžkem 0,73 g (78%) nažloutlé pevné látky. **¹H NMR** (600 MHz, dichlormethan-*d*₂) δ 8.56 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 4.98 (s, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, dichlormethan-*d*₂) δ 160.64 (C=N), 142.15, 138.34, 132.47 (dt, *J* = 67.3, 33.7 Hz), 129.38 – 128.39 (m), 124.98, 121.77, 64.20 (C-N). **HRMS**(ESI): vypočteno pro C₁₈H₁₀NF₁₂ 468.06161, nalezeno 468.06125

5 Závěr

Podařilo se připravit trifluormethylované a perfluoralkylované komponenty pro dynamické systémy (**3**, **9**, **10**). Dále se podařilo připravit iminy (**S1-4**), které budou sloužit jako standardy k experimentům zaměřeným na zkoumání fluorofility, jako selekčního faktoru. Komponenty byly převážně připraveny dle postupů popsanych v literatuře a pro syntézu iminů byla metoda přípravy upravena. Tyto iminy a ostatní komponenty však bude nutné připravit pro tyto experimenty ve větším množství. S použitím MS a NMR spektroskopie se podařilo iminy částečně charakterizovat, avšak u látek **S 3**, **4** bude nutné ještě doměřit ^{19}F NMR spektra a u látky **S3** také znovu ^{13}C NMR spektrum.

Literatura

1. Hunter, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1079-1081.
2. J.M.Lehn, *Chem.Eur.J.*,5,No.9,**1999**, 2455-2463
3. Baolu Shi, Ross Stevenson, Dominic J. Campopiano, and Michael F. Greaney, *J.Am.Chem.Soc.*,. **2006**, 8459–8467
4. R. J. Lins, S.L. Flitsch, N. J. Turner, E. Irving, S. A. Brown, *Tetrahedron* **2004**, 60, 771
5. O. Ramstrom, J. M. Lehn *ChemBioChem* **2004**, 1, 41-47
6. N. Nazarpak-Kandlousy, M. I. Nelen, V. Goral, A.V. Eliseev, *J.Org.Chem.* **2002**, 67, 59
7. T.Bunyapaiboonsri, O.Ramstrom, H.Ramstrom, J. Haiech, J. M. Lehn *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5803-5811
8. B.L. Shi, M.F. Greaney, *Chem. Commun.*, **2005**, 886
9. Huc, I.; Lehn, J. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, 94,2106-2110.
10. M. Hochgurtel, H. Kroth, D. Piecha, M. W. Hofmann, C. Nicolau, S. Krause, O. Schaaf, G. Sonnenmoser, A. V. Eliseev, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* , **2002**, 99, 3382-3387
11. M. Hochgurtel, H. Kroth, D. Piecha, M. W. Hofmann, C. Nicolau, S. Krause, O. Schaaf, R. Biesinger, A. V. Eliseev, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 356-358
12. Jinming Gao, Xueheng Cheng, Ruidan Chen, George B. Sigal, James E. Bruce, Brenda L. Schwartz, Steven A. Hofstadler, Gordon A. Anderson, Richard D. Smith, and George M. Whitesides *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1949-1955
13. D. Berkovic-Berger, N. G. Lemcoff, *Chem. Commun.***2008**, 1686
14. Robert W. layer, *The chemistry of imines*, **1962**,489-507
15. Thierry Billard, Bernard R. Langlois, and Gaelle Blond, *European Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 8, 1467
16. Thomas C. Nugenta, Mohamed El-Shazly, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2010**, 352,782

17. Zhengjun Fanga,Chenzhong Caob, Guanfan Chenb, *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25, 1343
18. Ritter,J.J.,*J.Am.Chem.Soc.*, 55, 3322, **1953**
19. E. C. Britton, F. Bryner *U. S. Patent* **1938890**
20. J.A. Gladysz, Dennis P. Curran, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3823-3824
21. L.E. Kiss, J. Rabai,L. Varga, I. Kovesdi, *Synletter* ,**1998**, 1243
22. C.Rocaboy, D. Rutherford, B.L.Bennet, J.A. Gladysz, *J.Phys. Org. Chem.*, 13, **2000**, 596
23. L.E.Kiss, I.Kovesdi, J.Rabai, *J.Fluorine chem.*, 108, **2001**, 95
24. S. M. Daniels, R. A. Saunders, J. A. Platts, *J.Fluorine chem*, **2004**, 125, 1291-1298
25. F.T.T.Huque, K. Jones, R.A.Saunders, J.A. Platts, *J.Fluorine chem* ,115 ,**2002** , 119
26. E. de Wolf, P. ruelle, J. van den Brocke, B. Deelman, G. Van Koten, *J.Phys. Chem. B* 108, **2004**, 1458
27. John A. Gladysz, Dennis P. Curran, Istvan T. Horvath (Eds.) *Handbook of fluorous chemistry*, **2004**, a)444, b)366, c)378, d)382
28. Joanne F. Jamie and Rodney W. Rickards *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3613-3622
29. Stefano Colonna, Nicoletta Gaggero, Fernando Montanari, Gianluca Pozzi, Silvio Quici, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 181-186
30. Thoralf Gross, Abdul Majeed Seayad, Moballigh Ahmad, and Matthias Beller *Organic Letters*, **2002**, 2055
31. Svenja Werkmeister, Christoph Bornschein, Dr. Kathrin Junge, Prof. Dr. Matthias Beller *Ch. Eur. J.*, **2013**, 4437-4440
32. Gianluca Pozzi, Voichita Mihali, Francesca Foschi, Michele Penso, Silvio Quici, Richard H.Fish, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2009**, 3072-3076
33. Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 957–962
34. S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7549-7552 László E.
35. Kiss, István Kövesdi, József Rábai, , *Journal of Fluorine Chemistry*, Volume 108, Issue 1, March **2001**, Pages 95-109

36. Matthias Horn, Johannes Ihringer, Peter T. Glink, and J. Fraser Stoddart, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4046 – 4054
37. Motrenko, T. I. et al, *From Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 14(8), 1669-76; **1978**
38. Spectrum ID **WHSP47177**
Source: Integrated Spectral Database System of Organic Compounds. (Data were obtained from the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan))
39. Spectrum ID **WHSP46818**
Source: Integrated Spectral Database System of Organic Compounds. (Data were obtained from the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan))
40. Wang, Xinliang; *Chemistry - A European Journal*, **2008**, V14(9), 2679-2685
41. R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Pozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1191-1197